

# **Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune em Doentes com Infecção pelo VIH**

**João Paulo Macieira Caldas da Costa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

# **Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune em Doentes com Infeção pelo VIH**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Autor:

João Paulo Macieira Caldas da Costa

Orientadora:

Dra. Sofia Fontes Ribeiro

Assistente hospitalar de Medicina Interna no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de  
Santo António

Afiliação:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313

Porto, Portugal

Junho de 2016

## Resumo

**Introdução:** A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) caracteriza-se por uma deficiência progressiva qualitativa e quantitativa das células T CD4, que é parcialmente revertida pela terapia antirretroviral. Contudo, durante a reconstituição da imunidade alguns doentes experienciam nos primeiros meses de tratamento uma série de reações imunopatológicas e deterioração clínica. Esta situação, designada de síndrome inflamatória de reconstituição imune, foi primeiramente descrita em 1992 e não se deve à imunodeficiência característica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana mas sim à restauração desorganizada da resposta imunitária.

**Objetivos:** Revisão da literatura atual sobre a síndrome inflamatória de reconstituição imune em doentes com infecção pelo VIH, abordando a sua apresentação clínica, diagnóstico, patogénese, epidemiologia, fatores de risco, tratamento e prevenção, com particular ênfase nos casos associados a infecção pelo Citomegalovírus, *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus neoformans*.

**Desenvolvimento:** A síndrome inflamatória de reconstituição imune associada ao início de terapia antirretroviral apresenta uma incidência de 10 a 50% e é geralmente um processo autolimitado, ainda que possa ser fatal ou condicionar sequelas crónicas, especialmente quando envolve estruturas neurológicas. O diagnóstico é maioritariamente clínico e de exclusão, não existindo até à data testes de diagnóstico ou biomarcadores validados. O controlo do processo inflamatório passa sobretudo pelo recurso a corticoides e anti-inflamatórios, apesar das recomendações terapêuticas serem escassas.

**Conclusão:** É um tema ainda não completamente esclarecido e alvo de investigação, pelo que as recomendações atuais se baseiam na experiência clínica, estudo de casos e opinião de especialistas. Assim, perante a fácil e quase universal acessibilidade à terapêutica antirretroviral, é premente reconhecer e tratar estas síndromes.

**Palavras-chave:** Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune; Vírus da Imunodeficiência Humana; Tuberculose; Cytomegalovirus; Cryptococcus; Terapia Antirretroviral Combinada.

## Abstract

**Introduction:** The infection by the human immunodeficiency virus (HIV) is characterized by a progressive qualitative and quantitative deficiency of CD4 T cells, which is partially reversed by the antiretroviral therapy. However, during the immune reconstitution in the first months of treatment some patients experience a number of immunopathological reactions and clinical deterioration. This situation, known as immune reconstitution inflammatory syndrome, was first described in 1992 and is not due to the immunodeficiency typical of the human immunodeficiency virus infection but instead to a disorganized restoration of the immune response.

**Objectives:** Review of the current literature about the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients, addressing its clinical presentation, diagnosis, pathogenesis, epidemiology, risk factors, treatment and prevention, with particular emphasis on cases associated with infection by *Cytomegalovirus*, *Mycobacterium tuberculosis* and *Cryptococcus neoformans*.

**Development:** The immune reconstitution inflammatory syndrome associated with antiretroviral therapy has an incidence varying between 10 and 50% and is usually a self-limited process, although it can be fatal or cause chronic sequelae, especially when it involves neurological structures. Diagnosis is mainly clinical and of exclusion and to date there are not any validated diagnostic test or biomarkers. Despite the lack of therapeutic recommendations, corticotherapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the most used therapies to control the inflammatory process.

**Conclusion:** It is an issue not yet fully understood and subject of investigation and current recommendations are based on clinical experience, case studies and expert opinion. Thus, given the easy and almost universal access to the antiretroviral therapy it is urgent to recognize and treat these syndrome.

**Keywords:** Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; Human Immunodeficiency Virus; Tuberculosis; Cytomegalovirus; Cryptococcus; Combined Antiretroviral Therapy.

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

cART: Terapia antirretroviral combinada

CMV: Citomegalovírus

G-CSF: Fator estimulante de colónias de granulócitos

GM-CSF: Fator estimulante de colónias de granulócitos e monócitos

HLA: Antígeno leucocitário humano

IFN: Interferão

Ig: Imunoglobulina

IGRA: Ensaio de libertação de interferão- $\gamma$

IL: Interleucina

INSHI: *International Network for the Study of HIV-associated IRIS*

JC: John Cunningham

LAM: Lipoarabinomanano

*M. tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*

NK: *Natural killer*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PD-1: *Programmed-death 1*

RNA: Ácido ribonucleico

SIDA: Síndrome de imunodeficiência adquirida

SIRI: Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Th: T *helper*

TLR2: Recetor *toll like 2*

TNF: Fator de necrose tumoral

Treg: T reguladoras

VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

## Índice

Introdução.....	1
Métodos.....	3
Diagnóstico.....	4
Patogénese .....	4
Epidemiologia .....	6
Fatores de Risco.....	7
Tratamento e Prevenção .....	7
Casos Particulares.....	10
SIRI associada ao Citomegalovírus.....	10
SIRI associada ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	12
SIRI associada ao <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	17
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	23

## Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é uma pandemia mundial, tendo-se registado em 2013 2.1 milhões de novos casos no mundo inteiro, apesar dos inúmeros esforços em combater a sua propagação<sup>(1)</sup>. Constitui, portanto, ainda um grande desafio para a saúde pública a nível mundial, estimando-se que tenha matado cerca de um milhão e meio de pessoas em 2013<sup>(1)</sup>. Caracteriza-se por uma deficiência progressiva qualitativa e quantitativa das células T CD4, que se manifesta através da ocorrência de infeções oportunistas e de certos processos neoplásicos que constituem as doenças definidoras da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)<sup>(2)</sup>.

O paradigma da evolução da infecção tem evoluído bastante desde a introdução da terapia antirretroviral combinada (cART), em meados da década de 1990, tendo a infecção passado de um processo invariavelmente fatal em poucos anos para uma condição crónica. Os fármacos atualmente disponíveis contribuem para a recuperação imunológica, tendo reduzido de forma significativa o desenvolvimento das doenças oportunistas<sup>(2)</sup>.

Contudo, a reconstituição da imunidade após o início da cART pode desencadear uma reação imunopatológica e, associadamente, uma deterioração clínica e/ou laboratorial devido a um agravamento paradoxal de uma infeção oportunista já existente, de uma infeção subclínica ou a um fenómeno autoimune pré-existente ou de novo<sup>(2)</sup>. Esta situação é designada de síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). Foi primeiramente descrita em 1992 após ter-se verificado o desenvolvimento de infeção pelo complexo *Mycobacterium avium* em doentes com o início de tratamento com zidovudina em monoterapia<sup>(3)</sup>. Ocorre geralmente nos três primeiros meses de cART, embora hajam casos com intervalos inferiores a uma semana ou superiores a quatro anos<sup>(4, 5)</sup>, e, curiosamente, não se deve à imunodeficiência característica da infeção pelo VIH mas sim à restauração de uma resposta imunitária desregulada<sup>(3)</sup>.

A SIRI pode ocorrer sob duas formas: a forma paradoxal, caracterizada pelo recrudescimento de uma infeção já previamente conhecida e tratada, e a forma reveladora, na qual o tratamento antirretroviral e a consequente reconstituição imunitária desencadeiam a apresentação de uma infeção subclínica desconhecida, com o desenvolvimento de características inflamatórias atípicas<sup>(2)</sup>.

A SIRI está associada a vários agentes patogénicos tais como: micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, complexo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, bacilo Calmette-Guérin), fungos (*Cryptococcus* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma* spp., *Candida*, tinea corporis, *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii*, *Penicillium marneffe*), protozoários (*Toxoplasma*, *Microsporidia*, *Leishmania*, *Cryptosporidia*), vírus (herpes simplex, herpes zoster, citomegalovírus (CMV), vírus John Cunningham (JC), vírus da hepatite B e C, parvovírus B19, molusco contagioso, verrugas, vírus BK, papilomavírus e o próprio VIH), outras bactérias como a *Bartonella*,

*Chlamydia* e *Treponema pallidum*, e ainda platelmintas como o *Schistosoma mansoni* e o *Strongyloides*<sup>(6-10)</sup>.

Para além de agentes infecciosos, foi ainda descrita associada a vários processos autoimunes (lúpus eritematoso sistémico e doença lupus-like, doença de Graves, artrite reumatoide, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reiter, polimiosite, policondrite recidivante, alopecia, vasculite cerebral), inflamatórios (sarcoidose, reação de corpo estranho, foliculite, pneumonite intersticial linfóide, fotodermatite, doença de Peyronie, dermatofibromas, disidrose e vasculite urticariforme) e malignos (sarcoma de Kaposi, relacionado com o vírus herpes humano 8, linfoma e cancro do pulmão)<sup>(6, 10, 11)</sup>.

A SIRS não é uma entidade clínica recente nem específica de doentes com infeção pelo VIH mas é mais frequente em doentes após início de cART. Existem vários casos de SIRS em doentes não infetados pelo VIH descritos após tratamento de lepra e tuberculose, após recuperação de neutropenia, no pós-parto, após redução ou descontinuação de imunossupressão em recetores de transplante de órgãos, após interrupção de agentes biológicos em indivíduos com doenças autoimunes durante tratamento de processos infecciosos e em doentes com esclerose múltipla que desenvolveram leucoencefalopatia multifocal progressiva inflamatória após descontinuação de natalizumab<sup>(9)</sup>.

Neste trabalho pretende-se fazer uma revisão da literatura atual sobre a SIRS associada ao início da terapêutica antirretroviral em doentes infetados pelo VIH, com particular destaque para os casos associados à infeção pelo citomegalovírus, *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus neoformans*.



## Métodos

Procedeu-se a uma pesquisa de revisão bibliográfica através da pesquisa na base de dados PubMed®, usando os seguintes termos: “*immune reconstitution inflammatory syndrome*”, “*immune reconstitution disease*”, “*immune recovery vitritis*”, “*immune reconstitution inflammatory syndrome and tuberculosis*” e “*cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome*”, sem restrição pelo tipo ou ano de publicação. Para além de abordarem o tema síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à infeção pelo VIH, os resumos dos artigos deveriam conter informação relativamente aos seguintes parâmetros: epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, prevenção e tratamento. Foram também incluídos outros artigos a partir das referências daqueles que foram selecionados na pesquisa inicial. Só artigos com acesso ao texto completo foram objetos de seleção.

Constituíram ainda objeto de estudo documentos da Organização Mundial de Saúde (OMS), do *Centers for Disease Control and Prevention*, dos *National Institutes of Health* e da *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America* relacionados com o tema.

Foi também feita pesquisa na base de dados UptoDate® usando o termo “*immune reconstitution inflammatory syndrome*”.

## Diagnóstico

Atendendo à grande variedade de manifestações clínicas e ao espectro alargado de agentes associados à SIRS, não existem consensos quanto aos critérios de diagnóstico da síndrome. De facto, o seu diagnóstico é maioritariamente clínico e de exclusão na medida em que não estão validados exames complementares de diagnóstico ou biomarcadores específicos. É, por isso, um diagnóstico difícil de estabelecer, em particular em doentes com infeção avançada pelo VIH, exigindo a exclusão de vários diagnósticos diferenciais que podem explicar a deterioração clínica numa fase precoce da cART.

Para tentar ultrapassar este problema, foi criada a *International Network for the Study of HIV-associated IRIS* (INSHI), uma equipa multidisciplinar de microbiologistas, imunologistas, médicos, epidemiologistas, investigadores e especialistas em saúde pública, que estabeleceu os seguintes critérios para diagnóstico de SIRS<sup>(2)</sup>:

- 1) Resposta à cART (diminuição pelo menos superior a um  $\log_{10}$  de cópias de RNA viral/mL no plasma);
- 2) Deterioração clínica com apresentação atípica de um processo infeccioso, inflamatório ou neoplásico com relação temporal ao início da cART;
- 3) Os sintomas não podem ser explicados pela evolução clínica esperada de uma infeção previamente reconhecida e tratada com sucesso, por neoplasias relacionadas ou não com a infeção pelo VIH, pela toxicidade ou efeitos laterais da cART, por falência do tratamento ou por não adesão, particularmente nas apresentações tardias da SIRS.

Quanto a este último critério, é importante considerar que a SIRS é facilmente confundível com hipersensibilidade ao abacavir, pelo que se este fizer parte do regime terapêutico e se desenvolverem sintomas gripais, dever-se-á descartar a hipótese de se estar perante hipersensibilidade ao antivírico<sup>(2)</sup>.

Em 2008 e 2010, a INSHI definiu critérios de diagnóstico específicos para a SIRS associada à infeção por *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus neoformans*, respetivamente, que serão abordados mais adiante neste trabalho<sup>(5, 12)</sup>.

## Patogénese

A SIRS resulta da recuperação da imunodeficiência causada pelo VIH com a introdução do tratamento antirretroviral e da resposta desregulada contra antígenos de organismos viáveis (SIRS reveladora) ou mortos (SIRS paradoxal) ou contra autoantígenos nos casos não infecciosos da síndrome. Características comuns são a reconstituição em número e função de células imunitárias desencadeada pela terapia antirretroviral, a ativação excessiva do sistema imunitário

perante estímulo antigénico e o consequente ambiente inflamatório. Diferentes fatores relacionados com o hospedeiro e com o agente em causa combinam-se entre si, explicando a heterogeneidade da frequência e severidade dos casos.

A reconstituição imunitária desencadeada pela terapia antirretroviral ocorre em três fases. Numa primeira, verifica-se um aumento precoce de células CD4 memória nos primeiros meses devido à redistribuição de células anteriormente sequestradas em tecido linfoide. Segue-se uma redução na ativação de células T, relacionada com a diminuição da atividade retroviral, juntamente com uma reatividade melhorada das células T CD4 no reconhecimento de antígenos e, por fim, um aumento tardio de linfócitos CD4 *naïve* paralelamente a uma diminuição de linfócitos T CD8, sem completa normalização destes parâmetros<sup>(13, 14)</sup>. A expansão precoce de células CD4 memória coincide com o período mais frequente de ocorrência de SIRS, salientando-se a relação entre os processos<sup>(10)</sup>.

Para além disto, o número absoluto de células T reguladoras (Treg), que inibem várias células e protegem o organismo de atividade imunitária exagerada, também não recupera totalmente com a introdução dos antivirais<sup>(15)</sup>. Não há diferenças quantitativas nas células Treg circulantes entre doentes que desenvolvem SIRS e os que não desenvolvem (e há até uma maior proporção destas células comparativamente a indivíduos saudáveis) mas naqueles que desenvolvem a síndrome as células Treg poderão estar funcionalmente alteradas já que têm maior expressão de *programmed-death 1* (PD-1), o que afeta negativamente a função dessas células<sup>(16)</sup>, e falham na supressão da secreção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferão  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina (IL) 6, para além de produzirem menos IL-10, uma citocina anti-inflamatória<sup>(17)</sup>. Desta forma, contribuem para uma resposta inflamatória desregulada.

Os mecanismos envolvidos na patogénese da SIRS dependem do agente envolvido e intervêm diferentes mecanismos imunitários, células, citocinas e marcadores inflamatórios.

De uma forma geral, quando o agente é vírico, como acontece com o vírus JC, VIH e o CMV, predomina uma resposta mediada por células T CD8 que têm um efeito citotóxico. Quando o agente é fúngico (como o *Histoplasma* e o *Cryptococcus*), protozoário (como a *Leishmania*) ou micobacteriano, predomina uma inflamação granulomatosa mediada por células CD4 Th1 produtoras de IFN- $\gamma$  e por macrófagos<sup>(18-20)</sup>. No caso da SIRS associada a doenças proliferativas, a imunopatologia será diferente e envolverá a produção de citocinas que induzem proliferação celular, como no caso do sarcoma de Kaposi cujo desenvolvimento pode estar relacionado com níveis persistentemente elevados de VEGF<sup>(21)</sup>.

Outros tipos celulares implicados em certos estudos incluem plasmócitos e outras células B em casos associados a leucoencefalopatia multifocal progressiva por vírus JC<sup>(9)</sup>, anticorpos IgG em casos associados ao CMV<sup>(22)</sup> e células *natural killer* (NK) em casos associados a infeção por

*Mycobacterium tuberculosis* e vírus herpes<sup>(10, 23)</sup>. Os leucotrienos também poderão estar envolvidos já que alguns casos de SIRS foram tratados com sucesso com montelucaste, um antagonista dos receptores dos leucotrienos<sup>(7, 11)</sup>.

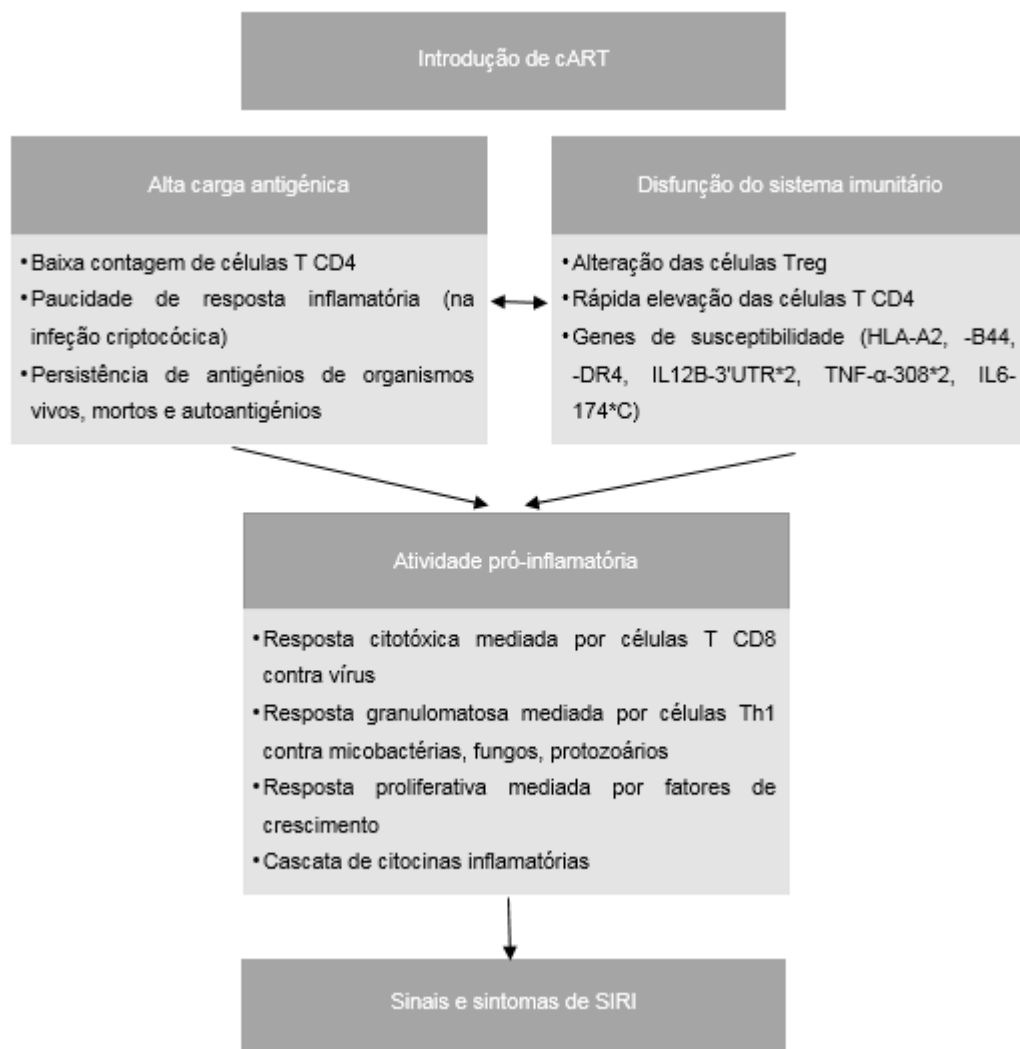


Figura 1: Patogênese e fatores de risco da SIRS

## Epidemiologia

Vários estudos documentam uma incidência da SIRS associada ao VIH variável entre menos de 10% até cerca de 50%<sup>(19)</sup>. Esta variação poderá refletir a inexistência de critérios de diagnóstico bem definidos mas também o diferente contexto epidemiológico das infecções oportunistas entre os vários países estudados, assim como o tamanho das séries. Na meta-análise apresentada por Muller *et al.*, que reuniu 13103 doentes, a incidência de SIRS foi de cerca de 13%, sendo maior em doentes com retinite por CMV, meningite criptocócica e tuberculose e menos comum quando associada ao sarcoma de Kaposi ou herpes zoster<sup>(19)</sup>. A mortalidade geral foi de 4%, variando de cerca de 3% em doentes com SIRS associada a tuberculose até 20% nos casos de

meningite criptocócica<sup>(19)</sup>. A SIRS acarreta, assim, morbimortalidade considerável, à qual se juntará despesas em cuidados de saúde. Por exemplo, num estudo realizado na Tailândia que reuniu 192 crianças que iniciaram cART, verificou-se que 67 foram hospitalizadas 107 vezes, tendo a SIRS sido causa de 23.8% dos casos<sup>(24)</sup>. Por conseguinte, é notória a importância do reconhecimento, tratamento e estudo da SIRS.

## **Fatores de Risco**

As causas subjacentes à SIRS permanecem pouco esclarecidas. No entanto, têm sido identificados na literatura alguns fatores de maior risco.

Primeiro, a baixa contagem de células T CD4 ou de células CD8 ou razão CD4%/CD8% baixas. Segundo, o risco parece estar particularmente aumentado na presença de uma infeção oportunista aquando do início de terapia antirretroviral, em especial se disseminada. Um outro fator de risco apontado é um curto intervalo de tempo entre o início do tratamento da infeção oportunista e o início de cART. A rápida recuperação imunológica com elevação rápida dos linfócitos T CD4 e, associadamente, uma diminuição rápida na carga viral com o início do tratamento parecem contribuir também para uma resposta inflamatória exacerbada<sup>(4, 19, 25-27)</sup>.

Estes fatores poderão representar estágios mais avançados da infeção pelo VIH, nos quais há um maior compromisso do sistema imunitário e incapacidade em manter a homeostasia, com a carga antigénica aumentada e a infeção disseminada a servir de maior estímulo a uma resposta inflamatória.

O género masculino e idade mais jovem têm sido inconsistentemente associados a SIRS, enquanto a etnicidade e tipo de regime de cART não parecerem influenciar o risco<sup>(4, 26)</sup>.

Alguns polimorfismos do sistema antigénio leucocitário humano (HLA) e de citocinas também conferem alguma suscetibilidade. Doentes com SIRS associada ao CMV frequentemente são portadores do HLA-B44 e de um haplótipo ancestral HLA-A2, B44, DR4, doentes com SIRS associada ao vírus herpes raramente são portadores de IL-12B-3'UTR\*2 e doentes que desenvolvem SIRS associada a infeção por micobactérias raramente possuem a variante IL-6-174\*C e TNF- $\alpha$ -308\*2<sup>(28, 29)</sup>.

## **Tratamento e Prevenção**

As recomendações relativas ao tratamento e prevenção da SIRS são muito escassas e baseiam-se sobretudo no estudo de casos e opinião de especialistas, estando, no entanto, mais desenvolvida nos casos de tuberculose e infeção criptocócica. Sem dúvida que o conhecimento dos fatores de risco e a patogénese da SIRS são fundamentais nas estratégias de prevenção e nas noções de tratamento e poderão futuramente contribuir para um avanço científico no tratamento.

Sabendo-se que a presença de uma infecção oportunista aquando do início do tratamento, uma baixa contagem inicial de células CD4 e um intervalo curto entre o início de cART após o diagnóstico e tratamento de uma infecção oportunista são fatores de risco para a ocorrência de SIRS, facilmente se compreende que o rastreio e profilaxia de infeções sejam medidas importantes na prevenção das formas reveladoras da síndrome, bem como o ajuste do início da terapia antirretroviral à contagem de células CD4 e ao tratamento da infecção oportunista nas formas paradoxais. Estas noções básicas são alvo de investigação e são vários os estudos que as suportam e recomendam.

Lawn *et al.*, num estudo realizado na África Subsaariana, sugerem que o rastreio de tuberculose em todos os doentes a iniciar cART, independentemente da presença de sintomas, permite o diagnóstico de quase metade dos casos incidentes de tuberculose que se apresentam durante os primeiros quatro meses de tratamento<sup>(30)</sup>. Outros estudos recomendam o rastreio serológico de doença criptocócica em doentes com  $\leq 100$  células CD4/ $\mu$ L<sup>(31, 32)</sup>. Em locais de elevada prevalência de coinfeção por VIH e tuberculose, justifica-se a profilaxia com isoniazida em doentes com teste tuberculina ou ensaio de libertação de IFN- $\gamma$  (IGRA) positivos que estejam a realizar ou que vão iniciar tratamento antirretroviral para reduzir a incidência de tuberculose<sup>(33)</sup>.

Quanto ao adiamento da terapia antirretroviral, há que ponderar o risco de desenvolvimento de outra infecção oportunista e agravamento da infecção pelo VIH. Atualmente, recomenda-se o início de cART em todos os doentes infetados pelo VIH independentemente da contagem de células T CD4 para diminuir a morbilidade e a mortalidade associada à infecção<sup>(34)</sup>. Contudo, caso o diagnóstico da infecção pelo VIH seja feito na sequência da investigação de uma infecção oportunista, o início da terapêutica antirretroviral poderá ser ajustado à contagem de linfócitos T e ao tratamento da infecção oportunista de forma a evitar a ocorrência de SIRS.

Num estudo, a cART integrada, isto é, o início de cART ainda durante o tratamento tuberculostático, associou-se a uma menor mortalidade comparativamente ao grupo que fez tratamento sequencial (cART só depois do término do tratamento antibacteriano)<sup>(35)</sup>. Outras investigações compararam o início de cART dentro de 2, 4 e 8-12 semanas após o início de tratamento antibacteriano e verificou-se uma maior frequência de SIRS nos grupos que iniciaram cART no intervalo até 4 semanas mas menor risco de mortalidade e de SIDA nesses mesmos grupos quando as contagens de células CD4 eram inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup><sup>(36, 37)</sup>. Perante isto, a cART pode ser administrada precocemente com segurança no início do tratamento da tuberculose, sendo que a urgência do seu início é dependente do estado imunitário do doente como veremos adiante<sup>(36)</sup>. Alguns investigadores sugerem o início de cART antes que as células CD4 diminuam abaixo de 100 células/ $\mu$ L<sup>(38)</sup>.

Outra forma de prevenção que tem vindo a ser estudada é a utilização de marcadores serológicos na previsão de desenvolvimento de SIRS. Alguns biomarcadores inflamatórios (aumento

de proteína C reativa, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$ , diminuição de TNF- $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF, VEGF) e da coagulação (D-dímeros) já foram descritos mas não são usados rotineiramente e precisam de validação<sup>(39-42)</sup>.

A abordagem geral de tratamento é a de continuar a cART, interrompendo-o apenas em caso de risco de vida, e de iniciar tratamento contra o agente oportunista em causa nas formas reveladoras. A SIRS é habitualmente autolimitada e se não for severa o tratamento sintomático e de suporte é geralmente suficiente. As manifestações inflamatórias correspondentes à resposta imunitária exagerada em ambas as formas de SIRS podem ser controladas com medicação anti-inflamatória mas esta deve ser reservada para os casos mais severos e após exclusão de outras condições que possam explicar as manifestações do doente já que pode aumentar o risco de reativação de infeções latentes<sup>(43)</sup>. De facto, apesar da escassa evidência científica para o tratamento deste fenómeno, os corticoides e os anti-inflamatórios não esteroides são os fármacos mais utilizados e contribuem para um controlo do estado inflamatório.

**Corticosteroides:** o seu papel no tratamento de SIRS está melhor estudado nos casos associados à tuberculose, havendo evidência de benefício da sua utilização nestes casos<sup>(44)</sup>. São também eficazes no tratamento de muitas das manifestações oftalmológicas da SIRS associada ao CMV e já foram usados em casos de sarcoidose, infeção criptocócica e vírus JC<sup>(18, 22)</sup>, embora não haja evidência forte que suporte a sua utilização. Em casos severos de SIRS, recomenda-se 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por 1-2 semanas, seguidas de desmame<sup>(43)</sup>. A utilização de corticoides implica a monitorização de efeitos laterais. Para além dos habituais efeitos laterais associados à corticoterapia, pode haver desenvolvimento de sarcoma de Kaposi e reativação de vírus herpes<sup>(44)</sup>.

**Anti-inflamatórios não esteroides:** podem providenciar alívio sintomático em manifestações ligeiras de SIRS. Respostas favoráveis foram relatadas em casos de SIRS por *Mycobacterium avium complex* e associados a tuberculose e infeção criptocócica<sup>(12, 22)</sup>.

Outros fármacos usados em situações específicas incluem terapêutica imunomoduladora, antirretroviral, quimioterapia e cirurgia:

**Talidomida:** este agente anti-inflamatório, imunomodulador e antiangiogénico foi usado com algumas melhorias em casos isolados de SIRS associada a infeção por micobactérias e doença criptocócica<sup>(9)</sup>.

**Hidroxicloroquina:** é um antimalárico usado no tratamento de doenças autoimunes pelas suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras como fármaco poupador de corticoides. No contexto de SIRS, a hidroxicloroquina foi usada em conjunto com a metilprednisolona e interrupção de cART no tratamento de um caso de meningite criptocócica<sup>(9)</sup>.

**Inibidores do TNF- $\alpha$ :** a inibição do TNF- $\alpha$  como alvo terapêutico tem sido usada para bloquear a via de sinalização de citocinas envolvidas na patogénese da SIRS. O uso de infliximab e

de adalimumab mostrou boa resposta clínica em casos de SIRS associada a tuberculose do sistema nervoso central e de infecção criptocócica do sistema nervoso central<sup>(9)</sup>.

**Montelukaste:** um antagonista dos recetores dos leucotrienos, já foi usado com sucesso no tratamento de vasculite urticariforme, sífilis secundária e tuberculose associados a SIRS<sup>(7, 11)</sup>.

**Maraviroc:** o maraviroc é um antirretroviral antagonista do recetor CCR5 envolvido no processo de entrada do VIH nas células. Há relatos de melhoria clínica com a sua utilização num caso de SIRS associado ao vírus JC, mas a sua introdução no regime inicial de tratamento antirretroviral não parece diminuir a ocorrência de SIRS<sup>(9)</sup>.

**Agentes quimioterápicos:** em doentes com SIRS associada a sarcoma de Kaposi, há relatos de resposta a quimioterapia sistémica com doxorrubicina, bleomicina e vincristina<sup>(9)</sup>.

**Modificação de regime antirretroviral:** French *et al.* demonstraram que a suspensão do tratamento antirretroviral ou a utilização de um esquema associado a uma reconstituição imunológica mais lenta associou-se a melhores resultados em casos de SIRS associada ao vírus JC<sup>(22)</sup>.

**Procedimentos terapêuticos:** a intervenção cirúrgica poderá ser uma opção em alguns casos, concretamente em situações de linfadenite ou abscessos supurativos em que a drenagem cirúrgica, aspiração por agulha ou linfadenectomia permitem alívio sintomático e também estudo etiológico. Alguns casos de meningite criptocócica com hipertensão intracraniana podem requerer punções lombares diárias, drenagem lombar ou ventriculostomia. Em casos severos de SIRS por CMV, como formação de membrana epirretiniana, cataratas, vitreorretinopatia proliferativa e descolamento da retina, pode ser necessário recorrer à cirurgia<sup>(9)</sup>.

## Casos Particulares

As manifestações clínicas da SIRS estão relacionadas com o agente e localização da infecção oportunista. Nesta revisão são abordados casos particulares de SIRS associada ao VIH tais como a SIRS associada ao citomegalovírus, por ser apontada como a forma mais incidente em doentes que iniciam terapia antirretroviral; a SIRS associada ao *Mycobacterium tuberculosis*, pela sua elevada incidência e que em Portugal poderá ser superior à relatada internacionalmente dada a endemicidade da infecção pela micobactéria; e a SIRS associada ao *Cryptococcus neoformans*, por apresentar um pior prognóstico relativamente às outras formas de SIRS.

### SIRS associada ao Citomegalovírus

Em 1998, Karavelas *et al.* descreveram uma nova síndrome em doentes infetados pelo VIH com retinite por CMV inativa que após o início do tratamento antirretroviral e consequente recuperação imunitária desenvolveram uma inflamação do segmento posterior do olho (vitrite, papilite e, nalguns casos, edema macular cistóide), associada a diminuição indolor da acuidade visual e



visualização de moscas volantes, a que apelidaram de vitrite de recuperação imune<sup>(45)</sup>. Esta seria a primeira descrição de SIRC associada a infecção por citomegalovírus.

As manifestações mais comuns são oftalmológicas, pelo que a SIRC por CMV tem sido definida como um processo de uveíte de recuperação imune, caracterizado por qualquer tipo de inflamação ocular como uveíte anterior, vitrite, papilite, edema macular cistoide ou membranas epirretinianas, que se traduz habitualmente por diminuição da acuidade visual e moscas volantes<sup>(46, 47)</sup>. É atualmente uma das causas mais comuns de perda de visão em doentes com retinite por CMV associada a SIDA<sup>(47)</sup>. Outras manifestações oculares incluem cataratas, vitreorretinopatia proliferativa, hemorragia vítrea espontânea e descolamento da retina por tração<sup>(47)</sup> e há casos descritos da síndrome associada a pneumonite, apendicite, sialadenite e colite, pelo que é preciso uma definição mais abrangente<sup>(48-52)</sup>.

A incidência da síndrome por este vírus varia consoante os estudos mas é tida como uma das mais frequentes e chega a atingir valores de 63% nalguns estudos<sup>(47)</sup>. O intervalo de tempo entre o início de cART e a ocorrência das manifestações é de cerca de dois meses<sup>(47)</sup> e a utilização de cidofovir intravenoso, uma maior área de envolvimento retiniano e uma rápida elevação de células CD4 com o início de cART parecem estar associadas a um maior risco de desenvolvimento de SIRC<sup>(47)</sup>. O sexo masculino e a presença de uma lesão polar posterior foram associados a um risco reduzido<sup>(47)</sup>.

Como a uveíte de recuperação imune raramente ocorre em olhos sem retinite por CMV, postula-se que a inflamação ocular seja devida à própria infecção por CMV, que rompe a barreira hemato-ocular e permite a passagem de antígenos dos olhos para órgãos linfoides, onde estimulam uma resposta inflamatória mediada principalmente por células T CD8, anticorpos IgG anti-CMV e CD30 solúvel<sup>(22, 47)</sup>. O edema do disco e macular parece estar associado à produção de IL-4 e TNF- $\alpha$ , enquanto a vitrite está associada à produção de IL-2 e IFN- $\gamma$ <sup>(47)</sup>. Alguns fatores genéticos poderão estar implicados já que frequentemente se encontra o alelo HLA-B44 e o haplótipo HLA-A2, -B44 e -DR4 em doentes com SIRC-CMV<sup>(28)</sup>. A uveíte de recuperação de recuperação imune parece distinguir-se da retinite ativa por CMV pela presença de IL-12, níveis inferiores de IL-6 e ausência de replicação detetável de CMV<sup>(47)</sup>.

À semelhança do que acontece com outras formas de SIRC, parece haver uma maior incidência dos casos paradoxais da síndrome quando o tratamento antirretroviral é iniciado precocemente em relação ao tratamento dirigido ao CMV, o que sugere benefício no adiamento da cART até a retinite estar controlada<sup>(47)</sup>. Ainda assim, a cART não deve ser adiada para além de 2 semanas após o início de tratamento anti-CMV<sup>(52)</sup>. Como prevenção, após o início da terapia antirretroviral os doentes com história de retinite por CMV devem ser submetidos a um exame oftalmológico a cada 3 meses no primeiro ano e imediatamente caso haja alterações visuais<sup>(43)</sup>.

Como a SIRS não se deve à falência de tratamento, não há necessidade de alterar a dose do fármaco anti-CMV se o doente estiver a fazer terapêutica de manutenção para a infeção por CMV ou de reiniciar terapia anti-CMV se o doente já tiver completado o tratamento e não houver evidência de reativação do vírus. Não há evidência forte do benefício da terapia anti-inflamatória no tratamento da SIRS mas nos casos de vitrite e/ou edema macular com diminuição da acuidade visual ou outra sintomatologia recomenda-se a utilização de glucocorticoides tópicos (1 gota de difluprednato quatro vezes ao dia) durante 6 semanas. A pressão intraocular deve ser avaliada entre as 4-6 semanas, adicionando-se gotas antiglaucoma ou reduzindo-se/descontinuando-se os corticoides se a pressão for superior ao limite normal. Se após este período não houver melhoria clínica, deve-se alterar a posologia para injeções subtenianas posteriores de glucocorticoides (1 mL de triancinolona 40mg/mL a cada 4-6 meses), avaliar a pressão intraocular mensalmente e continuar o tratamento enquanto houver sintomas e as pressões intraoculares permanecerem controladas<sup>(53)</sup>.

Em casos de formação de membranas epirretinianas, cataratas, vitreorretinopatia proliferativa e descolamento da retina, pode ser necessária cirurgia<sup>(9)</sup>.

O desenvolvimento de infeção por CMV após o início de terapia antirretroviral deve ser tratado com fármacos anti-CMV: terapia sistémica de indução duas vezes por dias nos primeiros 14-21 dias, mais injeções intravítreas locais durante 7-10 dias se houver comprometimento imediato da visão, seguida de terapêutica de manutenção uma vez por dia durante 3-6 meses até as lesões estarem inativas e as contagens de células CD4 forem superiores a 100/mm<sup>3</sup> durante 3-6 meses. Deverá ainda ser continuada a cART. Os corticoides não estão recomendados<sup>(52)</sup>.

### **SIRS associada ao *Mycobacterium tuberculosis***

Pelo menos um terço de todos doentes infetados pelo VIH em 2014 estavam coinfectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* e aproximadamente um terço das mortes entre doentes infetados pelo VIH foi devida à tuberculose<sup>(34)</sup>. Não surpreende, portanto, que o *M. tuberculosis* seja um dos agentes causadores de SIRS mais frequentes, com uma incidência variável entre 8 a 43% conforme os estudos<sup>(5)</sup>, incidência essa superior nos países em desenvolvimento (17-43% *versus* 8-13% nos países desenvolvidos)<sup>(10)</sup>.

A SIRS apresenta-se como o desenvolvimento de novo, recorrente ou agravamento de sintomas e sinais de tuberculose como febre, tosse, aumento de gânglios linfáticos (frequentemente com supuração), serosite e manifestações radiológicas<sup>(5)</sup>. Embora mais raro, há vários relatos de complicações como nefrite granulomatosa com insuficiência renal, parotidite, epidídimo-orquite, hepatite granulomatosa, esplenomegalia e formação de abscessos, abscesso do psoas, peritonite, ascite, envolvimento intestinal e osteíte<sup>(6, 54)</sup>.

Para ultrapassar a ausência de definições consensuais de diagnóstico transversal a todos os casos de SIRC, a INSHI definiu três parâmetros para o diagnóstico de SIRC associada a tuberculose paradoxal<sup>(5)</sup>:

(A) Antecedentes – devem verificar-se os dois critérios seguintes:

- Diagnóstico de tuberculose realizado antes do início de tratamento antirretroviral;
- Resposta inicial ao tratamento da tuberculose: melhoria ou estabilização do quadro clínico com o tratamento antibacilar antes do início de cART. [Este critério não se aplica nos casos em que o tratamento antirretroviral tenha sido iniciado até duas semanas após o tratamento antibacilar já que o intervalo de tempo pode não ser suficiente para que se verifique melhoria clínica.]

(B) Critérios clínicos – as manifestações da SIRC devem ocorrer dentro de 3 meses após o início, reinício ou alteração de regime da cART devido a falência de tratamento e devem cumprir-se pelo menos um critério major ou dois minor:

- Critérios major:
  - Aparecimento de novo ou aumento de gânglios linfáticos, abscessos frios ou outro envolvimento tecidual focal (ex: artrite tuberculosa);
  - Aparecimento de novo ou agravamento de alterações radiológicas de tuberculose;
  - Aparecimento de novo ou agravamento de tuberculose do sistema nervoso central (meningite ou déficit neurológico focal);
  - Aparecimento de novo ou agravamento de serosite (derrame pleural, ascite ou derrame pericárdico).
- Critérios minor:
  - Aparecimento de novo ou agravamento de sintomas constitucionais como febre, suores noturnos ou emagrecimento;
  - Aparecimento de novo ou agravamento de sintomas respiratórios como tosse, dispneia ou estridor;
  - Aparecimento de novo ou agravamento de dor abdominal acompanhada de peritonite, hepatomegalia, esplenomegalia ou adenopatia abdominal.

(C) Exclusão de causas alternativas para a deterioração clínica:

- Falência de tratamento da tuberculose devido a resistência aos fármacos;
- Má adesão ao tratamento antibacilar;
- Outra infecção oportunista ou neoplasias;
- Toxicidade ou reação farmacológica.

Os parâmetros virológicos e imunológicos deixaram de ser critério de inclusão na classificação tendo em conta que a determinação dos linfócitos T CD4 e a carga viral não estão acessíveis em muitos países. Um outro aspeto importante deste consenso foi a definição de um limite temporal, assumindo-se que o início das manifestações clínicas tem de ocorrer nos três primeiros meses de cART<sup>(5)</sup>.

É, de facto, nos primeiros meses de cART que surge a maioria dos casos de SIRS associada a tuberculose paradoxal mas estes podem ocorrer tão cedo quanto três dias e tão tarde quanto anos após<sup>(6)</sup>. A maioria dos casos de SIRS associada a tuberculose paradoxal é autolimitada, durando uma média de 2 meses (variando desde resolução em alguns dias até sintomatologia persistente por mais de um ano)<sup>(5)</sup>. A mortalidade é infrequente mas a morbilidade pode ser substancial, sendo o prognóstico pior nos casos com envolvimento do sistema nervoso (tuberculomas, abscessos tuberculosos, edema cerebral, meningite e radiculomielopatia têm mortalidades associadas de 13-75%)<sup>(54)</sup>.

Os casos em que as manifestações ocorrem em doentes a fazer tratamento antirretroviral sem diagnóstico prévio de tuberculose são um desafio. Podem representar casos de falência do diagnóstico de uma infeção já estabelecida mas não diagnosticada por insensibilidade dos testes de diagnóstico da tuberculose em doentes imunodeprimidos ou doença subclínica, ou casos em que as manifestações não se relacionam com a reconstituição do sistema imunitário estimulada pela terapia antirretroviral mas por persistência de imunodeficiência (a recuperação imunitária induzida pela cART é tempo-dependente). Por estas razões, a INSHI sugere que todos os casos de apresentação de tuberculose ativa durante o tratamento antirretroviral sejam designados de tuberculose associada a cART. Alguns desses corresponderão a casos de SIRS associada a tuberculose revelada caso cumpram os seguintes critérios<sup>(5)</sup>:

- Doente não está a receber tratamento para tuberculose quando inicia cART e desenvolve tuberculose ativa dentro de 3 meses;

e pelo menos um dos seguintes:

- Agravamento das manifestações clínicas, particularmente se há evidência de inflamação exagerada. São exemplos a linfadenite tuberculosa ou abscessos tuberculosos com características inflamatórias agudas, apresentação com tuberculose pulmonar complicada com falência respiratória devido a síndrome de dificuldade respiratória do adulto e apresentação com manifestações sistémicas inflamatórias relacionadas com tuberculose;
- Uma vez iniciado tratamento antibacilar, o curso clínico é complicado por uma reação paradoxal.

Há vários mecanismos envolvidos na patogénese, tanto de respostas da imunidade inata como da adaptativa: expansão, ativação e circulação aumentadas de células T CD4 polifuncionais e Th1 específicas, aumento de células T- $\gamma\delta$ , baixa expressão de anticorpos antiglicolípido fenólico específicos do *M. tuberculosis*, aumento da produção e circulação de citocinas pró-inflamatórias, expressão aumentada de metaloproteinases, aumento do número e ativação de monócitos periféricos, com expressão desregulada de componentes do complemento e maior expressão de recetor *toll like 2* (TLR2), ativação aumentada de células NK e aumento de neutrófilos e TNF- $\alpha$  nos locais afetados<sup>(55)</sup>.

São vários os fatores de risco descritos para o desenvolvimento de SIRI associada à tuberculose tais como um intervalo curto entre o início de tratamento antibacilar e o tratamento antirretroviral<sup>(5, 6, 9, 10)</sup>, baixa contagem inicial de células CD4 (Naidoo *et al.* mostrou uma incidência de 23.1/100 pessoas-ano para contagens basais inferiores a 50 células CD4/ $\mu$ L, de 12.3/100 pessoas-ano para contagens entre 50-200 células CD4/ $\mu$ L e de 5,6/100 pessoas-ano para contagens superiores a 200 células/ $\mu$ L<sup>(56)</sup>)<sup>(5, 6, 10)</sup>, maior carga viral inicial<sup>(6, 10, 56)</sup>, maior aumento de células CD4<sup>(5, 6)</sup> e redução rápida na carga viral após cART<sup>(5, 10)</sup>, maior aumento da razão CD4/CD8<sup>(5, 6)</sup>, tuberculose disseminada<sup>(5, 6, 10, 23)</sup> e formas extrapulmonares (provavelmente relacionadas com uma maior carga antigénica)<sup>(9)</sup> e a raça negra<sup>(5)</sup>.

A otimização do rastreio e diagnóstico da infeção por *M. tuberculosis*, tanto ativa como latente (já que que a reconstituição imunitária desencadeada pela cART pode ativar uma tuberculose latente), é fundamental pois permitirá reduzir o risco de SIRI associada à tuberculose revelada. Contudo, o diagnóstico de tuberculose em doentes coinfectados pelo VIH é um desafio na medida em que doentes com baixas contagens de linfócitos T CD4 estão mais propensos a testes tuberculínicos anérgicos e a baciloscopia tem pouca sensibilidade diagnóstica<sup>(2)</sup>. Importa, portanto, melhorar os testes atualmente utilizados.

A tuberculose latente tem sido definida com base na prova tuberculínica. Contudo, este teste apresenta algumas desvantagens: implica duas visitas médicas, apresenta baixa especificidade em doentes que fizeram vacinação contra o bacilo Calmette-Guérin e baixa sensibilidade em doentes com imunodeficiência. Estas limitações levaram ao desenvolvimento dos IGRA, que apresentam maior especificidade e menor reatividade cruzada com a vacina BCG ou exposição a outras micobactérias não tuberculosas<sup>(52)</sup>. Numa meta análise publicada em 2011, que incluiu cerca de 5700 doentes infectados pelo VIH, Cattamanchi *et al.* verificaram que os IGRA não tinham uma sensibilidade superior à prova tuberculínica<sup>(57)</sup>. Assim, a OMS não recomenda por rotina o seu uso em alternativa à prova tuberculínica em doentes infectados pelo VIH no rastreio para elegibilidade para terapia profilática com isoniazida<sup>(58)</sup>. No entanto, a utilização simultânea do teste da tuberculina e dos IGRA pode ser considerada quando o teste inicial é negativo mas há

um elevado risco de infeção, de progressão para doença ou de mau prognóstico (por exemplo, doente infetado pelo VIH com contato com doente com tuberculose)<sup>(59)</sup>.

Recomenda-se rastrear todos os doentes para tuberculose latente aquando do diagnóstico de infeção pelo VIH e, em caso de positividade, o tratamento com isoniazida durante 9 meses para diminuir o risco de doença. Aqueles com testes negativos e infeção pelo VIH avançada (<200 células CD4/mm<sup>3</sup>) devem repetir os testes depois do início dos antirretrovirais e das contagens de células CD4 aumentarem para mais de 200/mm<sup>3</sup><sup>(52)</sup>.

Quanto ao diagnóstico de tuberculose ativa, os testes de amplificação de ácidos nucleicos são mais rápidos do que os exames culturais e mais sensíveis e específicos do que os exames microscópicos da baciloscopia<sup>(2)</sup>. O teste Xpert® MTB/RIF permite detetar a micobactéria bem como a mutação no gene *rpoB* que confere resistência à rifampicina em menos de duas horas. Desde 2010 que é recomendado pela OMS e a sua utilização no diagnóstico inicial de tuberculose associada ao VIH é preferível à microscopia convencional, cultura e testes de suscetibilidade aos antibióticos<sup>(60)</sup>.

Outro teste já comercializado deteta em menos de meia hora na urina o antígeno lipoarabinomano (LAM), um lipopolissacarídeo da parede celular da bactéria, que aparenta estar presente apenas em doentes com tuberculose ativa. Para além da facilidade da obtenção e armazenamento da amostra para estudo, a sensibilidade deste teste aumenta com contagens inferiores de células CD4 contrariamente aos métodos tradicionais de diagnóstico da tuberculose em doentes infetados pelo VIH. Contudo, este teste não está recomendado como teste de rastreio da tuberculose<sup>(61)</sup>.

O risco de SIRS associada à tuberculose paradoxal pode ser teoricamente reduzido pelo atraso do início da cART, dado que, como visto anteriormente, um curto intervalo de tempo entre o tratamento da TB e a cART foi identificado como um fator de risco para SIRS. Apesar do risco da SIRS associada à tuberculose ser tão alto quanto 32% em doentes severamente imunocomprometidos, a mortalidade geral associada ao atraso no início da cART é superior a qualquer potencial risco de morte por SIRS<sup>(43)</sup>. As recomendações de iniciar tratamento antirretroviral em doentes infetados pelo VIH com tuberculose são as seguintes<sup>(62)</sup>:

- Em doentes com <50 células CD4/mm<sup>3</sup>, a cART deve ser iniciada dentro de 2 semanas após o início do tratamento antituberculoso;
- Em doentes com ≥50 células CD4/mm<sup>3</sup> com apresentação severa, a cART deve ser iniciada dentro de 2 a 4 semanas após o início do tratamento antibacilar;
- Em doentes com ≥50 células CD4/mm<sup>3</sup> e apresentação não severa, a cART pode ser adiada até 2-4 semanas após o início de tratamento antituberculoso mas deve ser iniciado até 8 a 12 semanas.

Quanto ao tratamento, nos casos de tuberculose associada à cART dever-se-á proceder ao tratamento antibacilar de imediato e a terapia antirretroviral poderá ser ajustada de forma a reduzir o risco de interações medicamentosas e manter a supressão virológica. Não é necessário interromper o tratamento antirretroviral, embora tal deva ser ponderado em casos potencialmente fatais (como de edema cerebral, depressão do estado de consciência ou insuficiência respiratória severa)<sup>(54, 62)</sup>. O tratamento antibacilar consiste na combinação de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol durante 2 meses, seguida de mais 4 meses de isoniazida e rifampicina.

Em ambos os casos de SIRS, as manifestações de SIRS ligeiras ou moderadamente severas podem ser tratadas sintomaticamente ou com fármacos anti-inflamatórios não esteroides. A utilização de corticoides em situações severas (1.5mg de prednisona/kg/dia durante 2 semanas, seguida de 0.75 mg/kg/dia por mais duas semanas), associou-se a redução dos dias de hospitalização, necessidade de procedimentos terapêuticos e a melhorias clínicas, radiológicas e analíticas mais rápidas, sem maior risco de infeções severas, num ensaio clínico aleatorizado<sup>(44)</sup>. Em casos refratários aos corticoides, já foram usados pontualmente outros imunomoduladores como a talidomida, azatioprina e adalimumab<sup>(54)</sup>.

A aspiração de abscessos ou linfadenite supurativa pode também fornecer alívio sintomático, para além de permitir a obtenção de material para estudo de resistência aos antibióticos<sup>(44)</sup>.

### **SIRS associada ao *Cryptococcus neoformans***

A SIRS associada a infeção por *Cryptococcus* é bastante frequente, sendo descrita uma incidência de 12-45% em casos de infeção previamente conhecida e tratada (SIRS paradoxal), podendo ocorrer tão cedo quanto um mês após o início do tratamento antirretroviral como até mais de dois anos após início de tratamento<sup>(18, 39, 63)</sup>. A incidência da SIRS nos casos em que desconhece uma infeção criptocócica prévia é de 0,2 a 1,6%, no entanto pode atingir cerca de 33% nos casos com antigenemia criptocócica subclínica<sup>(12)</sup>.

Em 2010, a INSHI elaborou os seguintes critérios para definição de caso de SIRS paradoxal associada à criptococose<sup>(12)</sup>:

(A) Antecedentes exigidos:

- Doente a realizar terapia antirretroviral;
- Doença criptocócica diagnosticada antes do início de cART por cultura positiva ou manifestações clínicas típicas mais marcação positiva por tinta da Índia ou deteção antigénica;
- Resposta clínica inicial a terapia antifúngica com:
  - Resolução parcial ou completa de sintomas ou sinais, febre ou outras lesões, ou

- Redução de antígeno criptocócico no líquido cefalorraquidiano ou cultura quantitativa.

(B) Critérios clínicos:

- Início do quadro clínico 12 meses após o início, reintrodução ou mudança de cART depois de falência prévia;
- Deterioração clínica com uma das seguintes manifestações clínicas de criptococose:
  - Meningite;
  - Linfadenopatia;
  - Lesão intracraniana ocupante de espaço;
  - Doença multifocal;
  - Lesão cutânea/dos tecidos moles;
  - Pneumonite ou nódulos pulmonares.

(C) Exclusão de outras etiologias para a deterioração clínica:

- Não adesão;
- Terapia antifúngica subótima, determinada pelo aumento quantitativo do agente em culturas ou título antigénico, ou qualquer cultura positiva para *Cryptococcus* após 3 meses de terapêutica;
- Infecção de outra etiologia ou malignidade no local afetado;
- Exclusão de falência da cART se possível (falência em atingir pelo menos uma diminuição superior a um  $\log_{10}$  de cópias de RNA viral/mL).

Em doentes que desenvolvem criptococose de novo durante o tratamento antirretroviral, pode ser difícil distinguir entre doença associada à SIRS (SIRS reveladora, causada pela restauração imunitária) e progressão de criptococose oculta, não tratada, no contexto de persistência de imunodeficiência. Por este motivo, a INSHI propõe que os casos suspeitos de SIRS reveladora devam ser reportados como criptococose associada à cART até haver mais evidência que suporte a diferenciação entre SIRS e doença por imunodeficiência. A INSHI sugere ainda os seguintes critérios para criptococose associada à cART<sup>(12)</sup>:

- Doente a realizar terapia antirretroviral;
- Sem doença criptocócica reconhecida no início da cART;
- Deterioração clínica causada por doença criptocócica depois do início, reintrodução ou mudança terapêutica após falência prévia (sustentada por evidência microbiológica, histológica ou serológica).

E assume SIRS reveladora quando o doente reúne os critérios de:



- Criptococose associada a cART e apresenta manifestações inflamatórias incomuns, desproporcionais ou aumentadas tais como:
  - Meningite com leucocitose marcada ( $>50$  células/ $\mu\text{L}$ ) ou pressão de abertura elevada refratária a terapia;
  - Linfadenopatia dolorosa ou supurativa;
  - Lesões do sistema nervoso central rapidamente expansivas, criptococomas;
  - Foco incomum (não no sistema nervoso, pulmões, pele ou gânglios linfáticos);
  - Inflamação granulomatosa na histologia;
  - Pneumonite, particularmente se cavitante ou necrotizante.
- Ocorrência após o início de cART (manifestação dentro de um mês após início de cART é sugestivo de SIRS em vez de doença por imunodeficiência);
- Exclusão de falência da cART se possível (falência em atingir pelo menos uma diminuição superior a um  $\log_{10}$  de cópias de RNA viral/mL).

A SIRS por infecção criptocócica apresenta-se geralmente como meningite asséptica, com cefaleias, fotofobia, febre, vômitos, meningismo, papiledema e convulsões<sup>(12, 18, 39, 64)</sup>, sendo comum uma maior pressão de abertura, pleocitose, nível de proteínas e menor quantidade de glicose no líquido cefalorraquidiano comparativamente aos casos não associados a SIRS<sup>(39, 64-66)</sup>. Outras possíveis manifestações do sistema nervoso central incluem criptococoma ou abscesso intracraniano sem meningite, abscessos da espinal medula, lesão de nervos cranianos, hemiparesia, parresia e disartria. São também relativamente comuns manifestações não neurológicas tais como linfadenite, pneumonite, retinite, neurite ótica, queratoconjuntivite, lesões dos tecidos moles, osso, pele e articulações<sup>(12, 18, 39, 67)</sup>. Ao contrário da meningite criptocócica em doentes infetados pelo VIH que não estão a realizar tratamento antirretroviral, a meningite nos casos de SIRS tem uma evolução mais grave e rápida<sup>(12)</sup>.

Embora a ocorrência de SIRS por *Cryptococcus* tenha sido descrita como fator independente de mortalidade numa coorte do Uganda<sup>(39)</sup>, o mesmo não foi verificado noutros estudos<sup>(68)</sup>. Ainda assim, a mortalidade é bastante superior à verificada noutros tipos de SIRS, atingindo valores tão altos quanto 66% em alguns estudos<sup>(69)</sup>.

A patogénese da síndrome está bem estudada. Numa primeira fase, antes do início da cART, uma diminuta resposta inflamatória (evidenciada por diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF, VEGF, INF- $\gamma$  e IL-6 no soro ou no líquido cefalorraquidiano, necessários ao recrutamento de linfócitos e ativação de macrófagos e outras células imunitárias) e uma resposta Th2 inapropriada (aumento de IL-4 e IL-13) não permitem uma eliminação completa dos antígenos. Após o início de terapia antiviral, assiste-se a um estado pró-inflamatório devido à persistente carga antigénica, com aumento da IL-6, proteína C reativa e IL-7, e à ativação secundária da

cascata de coagulação. Já em plena fase de SIRS, verifica-se uma tempestade de citocinas de múltiplas vias da imunidade inata e adaptativa (aumento de IFN-  $\gamma$  e VEGF por células Th1, de IL-17 por células Th17 e de IL-8, G-CSF, GM-CSF pelo sistema inato, aumento de anticorpos IgG), ativação da cascata de coagulação, ativação e lesão celular neuronal<sup>(39, 64)</sup>. Este perfil inflamatório permite a distinção de SIRS de recorrência de meningite criptocócica já que são duas situações clinicamente idênticas mas nesta última mantém-se uma diminuta resposta inflamatória<sup>(64)</sup>.

Fatores de risco específicos para o desenvolvimento de SIRS criptocócica incluem curto intervalo de tempo entre o diagnóstico de infecção criptocócica e iniciação de cART,  $<100$  células CD4/ $\mu$ L, maior carga viral inicial e maiores níveis antigénicos, de leucócitos, de glicose e pressão de abertura no líquido cefalorraquidiano<sup>(10)</sup>.

O rastreio de infecção criptocócica antes do início de cART permite a prevenção dos casos de SIRS reveladora, havendo evidência de vantagem custo-benefício do rastreio serológico em adultos que ainda não iniciaram cART com contagem de células CD4  $\leq 100/\mu$ L em locais com elevada prevalência de antigenemia criptocócica na diminuição de incidência de meningite criptocócica<sup>(70)</sup>, sendo de considerar o tratamento profilático nos casos em que o rastreio for positivo<sup>(71)</sup>.

O adiamento do início da terapia antirretroviral constitui outra forma de prevenção. Longley *et al.*, num estudo realizado no Zimbabué, concluíram que o início de cART até 3 dias após o início de tratamento para a infecção criptocócica se associou a maior mortalidade comparativamente ao grupo que iniciou cART depois de 10 semanas. Num outro ensaio clínico, o diferimento de cART até 5 semanas após o início de anfotericina para tratamento de meningite criptocócica melhorou a taxa de sobrevivência em relação ao início de cART após 1-2 semanas<sup>(68)</sup>.

Dada esta variabilidade, o intervalo entre o início do tratamento da infecção criptocócica e o tratamento antirretroviral varia consoante as recomendações entre 2-4 semanas, 2-10 semanas e 4-6 semanas<sup>(68)</sup>. A prática mais recomendada será a adiar o tratamento antirretroviral até 10 semanas em doentes que possam ter monitorização regular (não só para minimizar o risco de SIRS mas também para evitar as interações entre os fármacos) mas só até 4-5 semanas para os restantes doentes já que os benefícios da recuperação do sistema imunitário geralmente ultrapassam os riscos de SIRS<sup>(72)</sup>.

Nos casos em que a infecção criptocócica se desenvolve pela primeira vez após o início da terapia antirretroviral, recomenda-se o tratamento antifúngico convencional para infecção criptocócica em doentes infetados pelo VIH: 2 semanas de indução com anfotericina B e flucitosina, seguidas de 8 semanas de consolidação com fluconazole<sup>(73)</sup>. Nos casos de SIRS paradoxal, não é necessário repetir esta terapêutica.

Não é necessário qualquer tratamento específico para manifestações ligeiras da SIRS já que elas resolvem espontaneamente em dias ou semanas. Para complicações maior, como inflamação do sistema nervoso central com pressão intracraniana elevada, poder-se-ão adicionar corticoides (0.5–1.0 mg/kg por dia de prednisolona) e possivelmente dexametasona em doses elevadas para sinais e sintomas graves durante 2-6 semanas<sup>(73)</sup>. Outros fármacos como anti-inflamatórios não esteroides, talidomida e adalimumab foram usados em casos isolados com sucesso, não sendo possível fazer deles recomendações<sup>(68)</sup>.

Em casos de hipertensão intracraniana, dever-se-á medir a pressão de abertura basal e se esta for  $\geq 25$  cm H<sub>2</sub>O remover 10-30 mL de líquido cefalorraquidiano para diminuir a pressão para metade e repetir diariamente a punção lombar até que a pressão de abertura seja normal durante alguns dias. Se o doente não tolerar a punção lombar, ou se persistirem sintomas e sinais de edema cerebral, poder-se-á fazer um shunt de líquido cefalorraquidiano através de drenagem lombar ou ventriculostomia<sup>(52)</sup>.

## Conclusão

A elevada prevalência e incidência de infecção pelo VIH e a maior acessibilidade à cART estão associadas a uma maior incidência de SIRS. Esta mudança do paradigma da doença levanta perguntas importantes como quando iniciar a terapia antirretroviral e o que fazer para tratar ou evitar uma situação que, embora com mortalidade baixa, pode ter grande morbilidade associada.

O conhecimento e o estabelecimento de critérios diagnósticos de SIRS são fulcrais para uma melhor intervenção. Um caso de SIRS paradoxal, facilmente confundido com uma infecção de novo, pode levar ao sobretratamento com fármacos desnecessários, com todas as implicações inerentes. Por outro lado, uma infecção confundida com uma manifestação de SIRS pode levar à utilização incorreta de terapia anti-inflamatória e à não utilização de terapia específica contra o agente patogénico em causa.

São necessárias mais investigações para elucidar a imunopatogénese da SIRS, para identificar marcadores que possam ser úteis como testes de rastreio e de diagnóstico, permitindo melhores intervenções terapêuticas e preventivas. São esperadas normas de orientação relativas ao tempo, duração e tipo de tratamento nos próximos anos.

A abordagem geral de tratamento é a de continuar a cART, interrompendo-o apenas em caso de risco de vida, e de iniciar tratamento contra o agente oportunista em causa nas formas reveladoras. A SIRS é habitualmente autolimitada e o tratamento sintomático e de suporte é geralmente suficiente. As manifestações inflamatórias correspondentes à resposta imunitária exagerada, quando ameaçadoras de órgão ou vida, podem ser controladas com medicação anti-inflamatória, sendo os corticoides e os anti-inflamatórios não esteroides os fármacos mais utilizados.

À luz do conhecimento atual, sem dúvida que o início precoce da cART no curso da infecção pelo VIH é a estratégia mais importante para reduzir o risco dos vários tipos de SIRS.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Global update on the health sector response to HIV, 2014. 2014.
2. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015.
3. French MA, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*. 1992;6(11):1293-7.
4. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(4):399-406.
5. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(8):516-23.
6. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs*. 2008;68(2):191-208.
7. Hardwick C, White D, Morris E, Monteiro EF, Breen RA, Lipman M. Montelukast in the treatment of HIV associated immune reconstitution disease. *Sex Transm Infect*. 2006;82(6):513-4.
8. Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):1628-9.
9. Shahani L, Hamill RJ. Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Transl Res*. 2015.
10. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134(6):866-77.
11. Lipman MC, Carding SK. Successful drug treatment of immune reconstitution disease with the leukotriene receptor antagonist, montelukast: a clue to pathogenesis? *AIDS*. 2007;21(3):383-4.
12. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(11):791-802.
13. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997;277(5322):112-6.
14. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, et al. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest*. 1999;103(10):1391-8.
15. Schulze Zur Wiesch J, Thomssen A, Hartjen P, Toth I, Lehmann C, Meyer-Olson D, et al. Comprehensive analysis of frequency and phenotype of T regulatory cells in HIV infection: CD39 expression of FoxP3+ T regulatory cells correlates with progressive disease. *J Virol*. 2011;85(3):1287-97.
16. Antonelli LR, Mahnke Y, Hodge JN, Porter BO, Barber DL, DerSimonian R, et al. Elevated frequencies of highly activated CD4+ T cells in HIV+ patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome. *Blood*. 2010;116(19):3818-27.
17. Seddiki N, Sasson SC, Santner-Nanan B, Munier M, van Bockel D, Ip S, et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. *Eur J Immunol*. 2009;39(2):391-403.
18. Lortholary O, Fontanet A, Memain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*. 2005;19(10):1043-9.
19. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-61.

20. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):101-7.
21. Tamburini J, Grimaldi D, Chiche JD, Bricaire F, Bossi P. Cytokine pattern in Kaposi's sarcoma associated with immune restoration disease in HIV and tuberculosis co-infected patients. *AIDS.* 2007;21(14):1980-3.
22. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *Aids.* 2004;18(12):1615-27.
23. Huis in 't Veld D, Sun HY, Hung CC, Colebunders R. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(6):919-27.
24. Puthanakit T, Aupibul L, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarit P, et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(4):599-604.
25. Breton G, Duval X, Estellat C, Poalletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1709-12.
26. He B, Zheng Y, Liu M, Zhou G, Chen X, Mamadou D, et al. Identifying risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(2):170-3.
27. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis.* 2006;42(3):418-27.
28. Price P, Keane NM, Stone SF, Cheong KY, French MA. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Hum Immunol.* 2001;62(2):157-64.
29. Price P, Morahan G, Huang D, Stone E, Cheong KY, Castley A, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS.* 2002;16(15):2043-7.
30. Lawn SD, Kranzer K, Edwards DJ, McNally M, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis during the first year of antiretroviral therapy in a South African cohort using an intensive pretreatment screening strategy. *AIDS.* 2010;24(9):1323-8.
31. Jarvis JN, Lawn SD, Wood R, Harrison TS. Cryptococcal antigen screening for patients initiating antiretroviral therapy: time for action. *Clin Infect Dis.* 2010;51(12):1463-5.
32. McKenney J, Bauman S, Neary B, Detels R, French A, Margolick J, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):959-65.
33. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9944):682-90.
34. World Health Organization. Tuberculosis. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Accessed on March 22, 2016.
35. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):697-706.
36. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1492-501.
37. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1482-91.
38. Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, Pesic I, Zerjav S, Djurkovic-Djakovic O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2005;6(2):140-3.
39. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7(12):e1000384.

40. Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, Smith MA, Pau A, Roby G, et al. d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS. *Clin Immunol.* 2010;136(1):42-50.
41. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis.* 2009;200(6):973-83.
42. Haddow LJ, Dibben O, Moosa MY, Borrow P, Easterbrook PJ. Circulating inflammatory biomarkers can predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2011;25(9):1163-74.
43. New York State Department of Health AIDS Institute. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients. 2009.
44. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381-90.
45. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP, Jr., Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Archives of ophthalmology.* 1998;116(2):169-75.
46. Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, Ablanado-Terrazas Y, Reyes-Teran G. Proposed clinical case definition for cytomegalovirus-immune recovery retinitis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):298-303.
47. Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczyk M. Immune Recovery Uveitis: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment. *Mediators of Inflammation.* 2014;2014:1-10.
48. Faldetta KF, Kattakuzhy S, Wang HW, Sereti I, Sheikh V. Cytomegalovirus immune reconstitution inflammatory syndrome manifesting as acute appendicitis in an HIV-infected patient. *BMC Infect Dis.* 2014;14:313.
49. Miller RF, Shaw PJ, Williams IG. Immune reconstitution CMV pneumonitis. *Sex Transm Infect.* 2000;76(1):60.
50. Sheikh V, Caplan M, Wilson EM, Papadi B, Rosenberg AZ, Higgins J, et al. Cytomegalovirus immune reconstitution inflammatory syndrome manifesting as sialadenitis in an HIV-infected patient. *AIDS.* 2013;27(11):1833-5.
51. von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Gunthard HF. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):e38-40.
52. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed on February 29, 2016.
53. Jacobson MA, Heiden D. Treatment of AIDS-related cytomegalovirus retinitis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed on February 29, 2016.
54. Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, Harries AD, Wood R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. *BMC medicine.* 2013;11:253.
55. Bell LC, Breen R, Miller RF, Noursadeghi M, Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;32:39-45.
56. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPiT trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):313-24.
57. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(3):230-8.
58. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resourceconstrained settings. 2011. Accessed on June 1, 2016. .

59. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. 2010.
60. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational 'how-to': practical considerations. 2014. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112469/1/9789241506700\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112469/1/9789241506700_eng.pdf). Accessed on June 1, 2016.
61. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV - Policy guidance. 2015. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf?ua=1&ua=1). Accessed on June 1, 2016.
62. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on February 29, 2016.
63. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):130-4.
64. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*. 2010;202(6):962-70.
65. Shelburne SA, 3rd, Darcourt J, White AC, Jr., Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):1049-52.
66. Sungkanuparph S, Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S. Timing of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):595-6.
67. Burton R, Gogela N, Rebe K, McNally M, Meintjes G. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome presenting with erosive bone lesions, arthritis and subcutaneous abscesses. *AIDS*. 2009;23(17):2371-3.
68. Longley N, Harrison TS, Jarvis JN. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):26-34.
69. Lawn SD, Bekker LG, Myer L, Orrell C, Wood R. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS*. 2005;19(17):2050-2.
70. Meya DB, Manabe YC, Castelnovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):448-55.
71. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, Adolesc Children. 2011. [http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal\\_disease2011/en/](http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/). Accessed on December 12, 2015. .
72. Cox GM, Perfect JR. Clinical management and monitoring during antifungal therapy of the HIV-infected patient with cryptococcal meningoencephalitis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed on February 29, 2016.
73. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.